

الصيدلة الحيوية  
والحرائك الدوائية

BIOPHARMACEUTICS  
AND  
PHARMACOKINETICS

المحاضرة الأولى

# مقدمة Introduction

\* تصميم الشكل الصيدلاني (اعتبارات  
صيدلانية حيوية)

\* العوامل المؤثرة في الفعالية الدوائية



هنالك الكثير من المشاكل المطروحة في مجال العلوم الطبية:

من أهمها اختلاف استجابة العضوية الحية للمواد الفعالة المقدمة ضمن أشكال صيدلانية متنوعة، وذلك باختلاف الأشخاص.

وقد وضعت ضوابط للمؤثرات التي يمكن أن تتدخل لتغير من هذه الاستجابة ...



منها العوامل المتعلقة بالمرضى

والتي تتوزع ما بين:

الاختلافات الحيوية الطبيعية ✓

التنوعات الوراثية ✓

الحالات المرضية المختلفة والمشاهدة من خلال القصور الكلوي أو الكبدى وغير ذلك ✓



## ومن العوامل الخارجية فقد أشير إلى:

- ✓ التداخل الدوائي والنظام الغذائي
- ✓ تأثير العادات والتقاليد في النظام البشري
- ✓ العوامل الأهم والتي تتحكم بشكل مباشر في اختلاف الاستجابة:
- ▶ الشكل الصيدلاني المختار
- ▶ الطريق المستخدم لاحتواء الدواء.

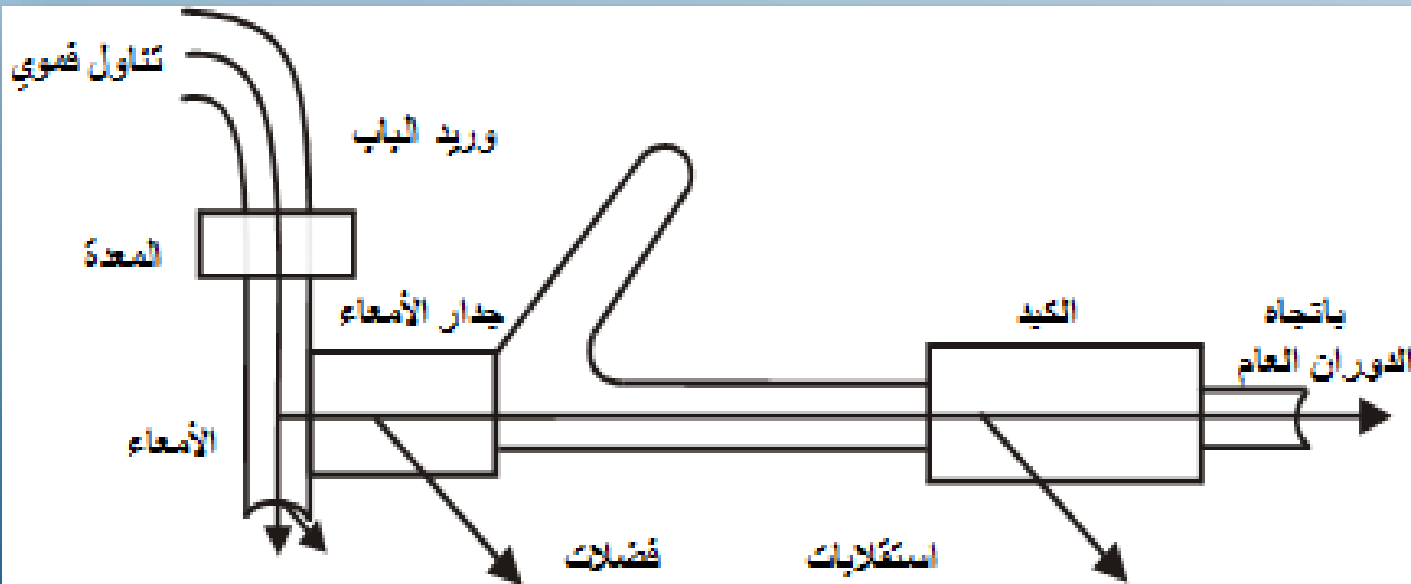
ومع اختلاف الشكل الواحد قد توجد فوارق واضحة ما بين شكل صيدلاني يحوي مواد معينة، والمقصود هنا المواد الإضافية التي تستخدم عند تشكيل المستحضر الصيدلاني

وقد ظهر هذا بشكل واضح، ففي عام 1963 لاحظ أحد العلماء عند دراسته لمجموعة من أقراص البريدنيزولون Prednisolone ذات المنشأ المتنوع، اختلافاً كبيراً في التأثيرات السريرية بالرغم من وجود نفس الكمية من المادة الدوائية.

وفي عام 1970 حدث ما عرف بفضيحة الفينوتئين في استراليا، حيث أدى إبدال سواغ كبريتات الكلسيوم باللاكتوز في كبسولات الفينوتئين إلى ارتفاع مفاجئ في تركيز المادة الفعالة في الدم، والذي سببه التحرر السريع للمادة الدوائية من السواغ الحامل ووصول الدواء إلى الحد السمي.

ومن خلال حوادث عديدة مشابهة، توصل العلماء إلى أن الجرعة الدوائية ليست الوحيدة التي تحدد قيمة التأثير الدوائي أو قيمة الفعالية الدوائية وإنما هناك عوامل عديدة يمكن أن تؤثر في هذه الفعالية ...

من أهمها الطريق الذي يسلكه الدواء ابتداءً من تناوله وحتى ظهور الاستجابة، فبعد أن يصل الدواء المتناول عن طريق الفم إلى المعدة، يحدث التفريغ المعدي إلى الأمعاء، وخلال هذا العبور ومع اختلاف بعض الثوابت الكيميائية والحيوية، تحدث ظواهر عديدة للدواء من تفتت وتفكك لتنتهي بوصول الدواء إلى حالة محلول، وهو الشرط الأساسي لحدوث الامتصاص، وانتقال الدواء إلى الدوران العام.



الشكل 1: رسم توضيحي للمراحل الأساسية لعملية الامتصاص



# تصميم الشكل الصيدلاني (اعتبارات صيدلانية حيوية)

DOSAGE FORM DESIGN:

BIOPHARMACEUTICAL CONSIDERATIONS

تنتج الاستجابة الحيوية لدواء ما عن التفاعل بين المادة الدوائية وجزيئات هامة وظيفياً (المستقبلات receptors) في الجهاز الحي.

هذه الاستجابة تكون بسبب تغيير في العمليات الحيوية الموجودة قبل إعطاء الدواء

ويرتبط مدى الاستجابة بتركيز الدواء عند موضع تأثيره، ويعتمد تركيز الدواء هذا على الجرعة الدوائية المعطاة، وعلى مدى امتصاصها وتوزعها إلى مكان التأثير، وكذلك على معدل ومدى إخراجها من الجسم.

# إن الخواص الفيزيائية والكيميائية للمادة الدوائية، وخاصة:

➤ درجة ذوبانها في الدم

➤ ودرجة تشردها

➤ وكذلك وزنها الجزيئي

➤ وحجم الجزيئة

تحدد إلى حد كبير قابلية تأثيرها في  
الفعالية البيولوجية.

إن مجال الدراسة التي تختص في العلاقة بين العلوم الفيزيائية الكيميائية والحيوية، وتطبيقها على الأدوية أو الأشكال الدوائية ودراسة حركيتها في الجسم، ومن ثم فعلها الدوائي، قد أعطيت مصطلح **علم الصيدلة الحيوية Biopharmacy** و**علم الحركة الدوائية Pharmacokinetics**

وبشكل عام، لكي يحدث دواء ما تأثيره الحيوي يجب أن تتوافر فيه الشروط التالية:

1- أن يكون قابلاً للذوبان في السائل الحيوي.

2- قابلاً للنقل بواسطة هذا السائل.

3- له القدرة على أن يعبر حواجز الأغشية الحيوية.

4- ألا ينتشر انتشاراً واسعاً وغير نوعي إلى مناطق غير مرغوب فيها.

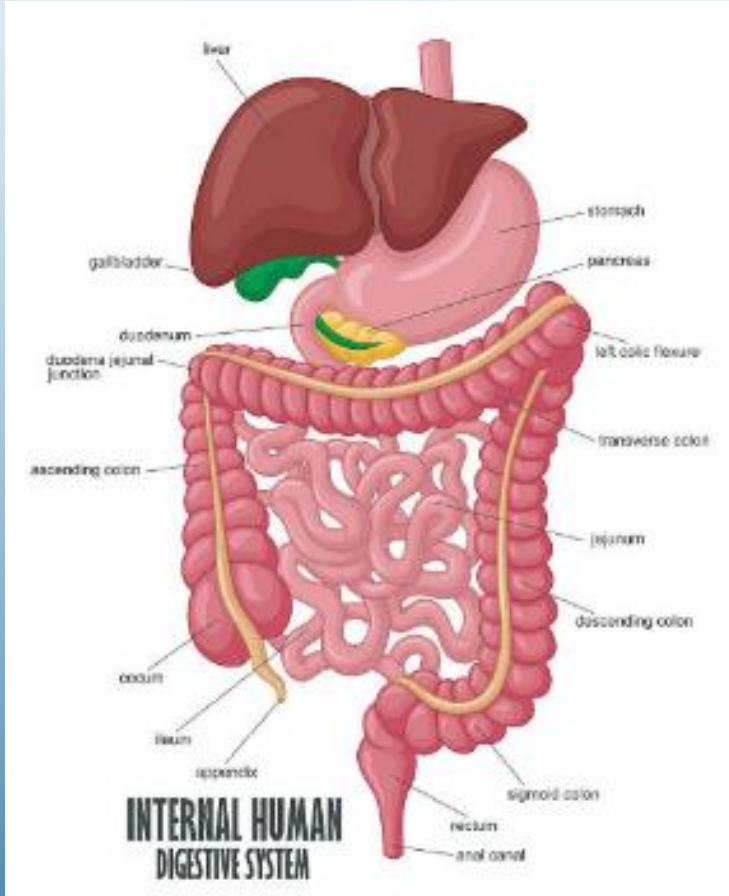
5- يمكنه أن يقاوم الهجمات الاستقلابية.

6- يستطيع أن ينتقل بتركيز كافية إلى مواضع فعله.

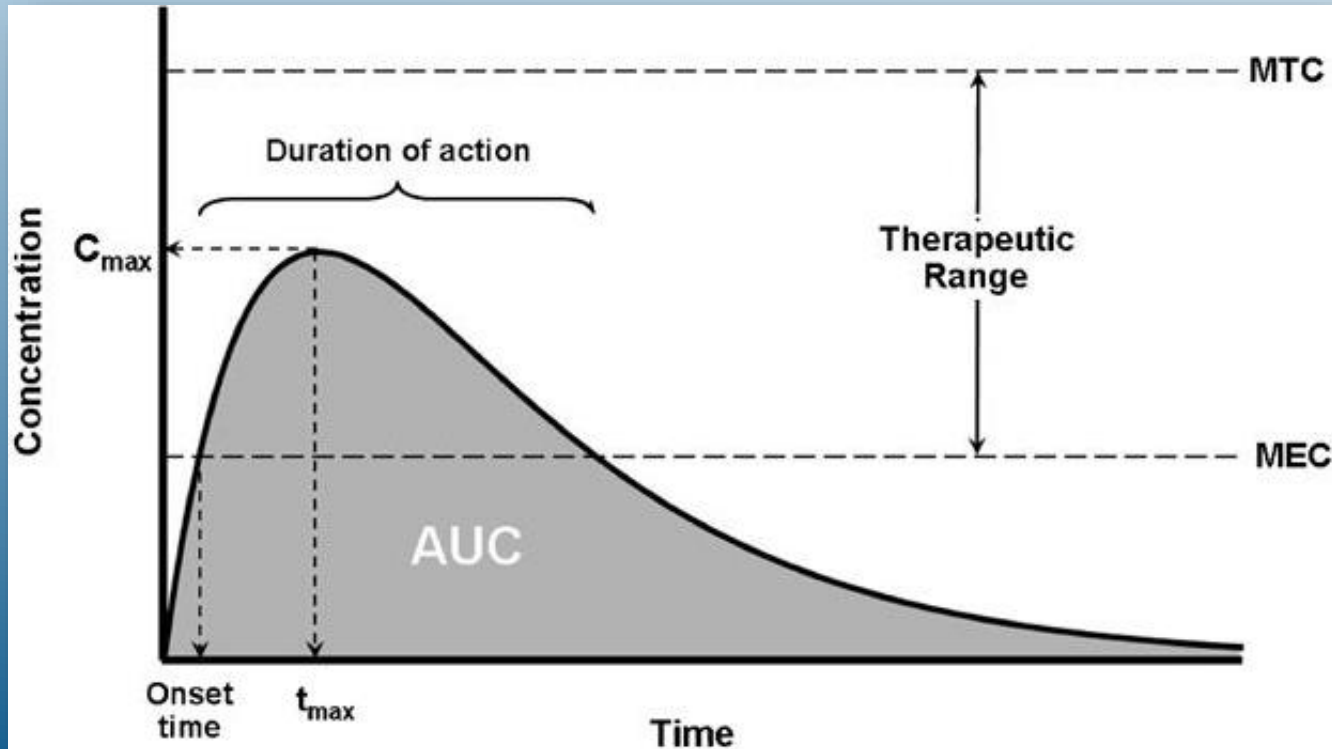
7- أن يكون له قدرة التفاعل بشكل نوعي مسبباً تغيرات في الوظائف الخلوية.

إن عمليات الامتصاص والتوزيع والتحول الحيوي (الاستقلاب)، وإطراح الدواء من الجسم هي عمليات ديناميكية تستمر من وقت أخذ الدواء إلى أن يطرح بالكامل من الجسم.

وتؤثر معدلات حدوث هذه العمليات في زمن التمهّل وشدة ومدة تأثير الدواء داخل الجسم.



إن مجال الدراسة الذي يوضح السلوك الزمني لتركيز الدواء في الدم والأنسجة يدعى بعلم **حركية الدواء**، وهي دراسة حركية امتصاص وتوزع واستقلاب وإطراح الأدوية، والاستجابات الفارماكولوجية أو العلاجية أو السمية المقابلة لها لدى الحيوان والإنسان.



▶ بالإضافة إلى ذلك بما أن دواء واحداً قد يغير امتصاص أو توزع أو استقلاب أو إطراح دواء آخر، فإن علم حركية الدواء يطبق أيضاً على دراسة التداخلات بين الأدوية.

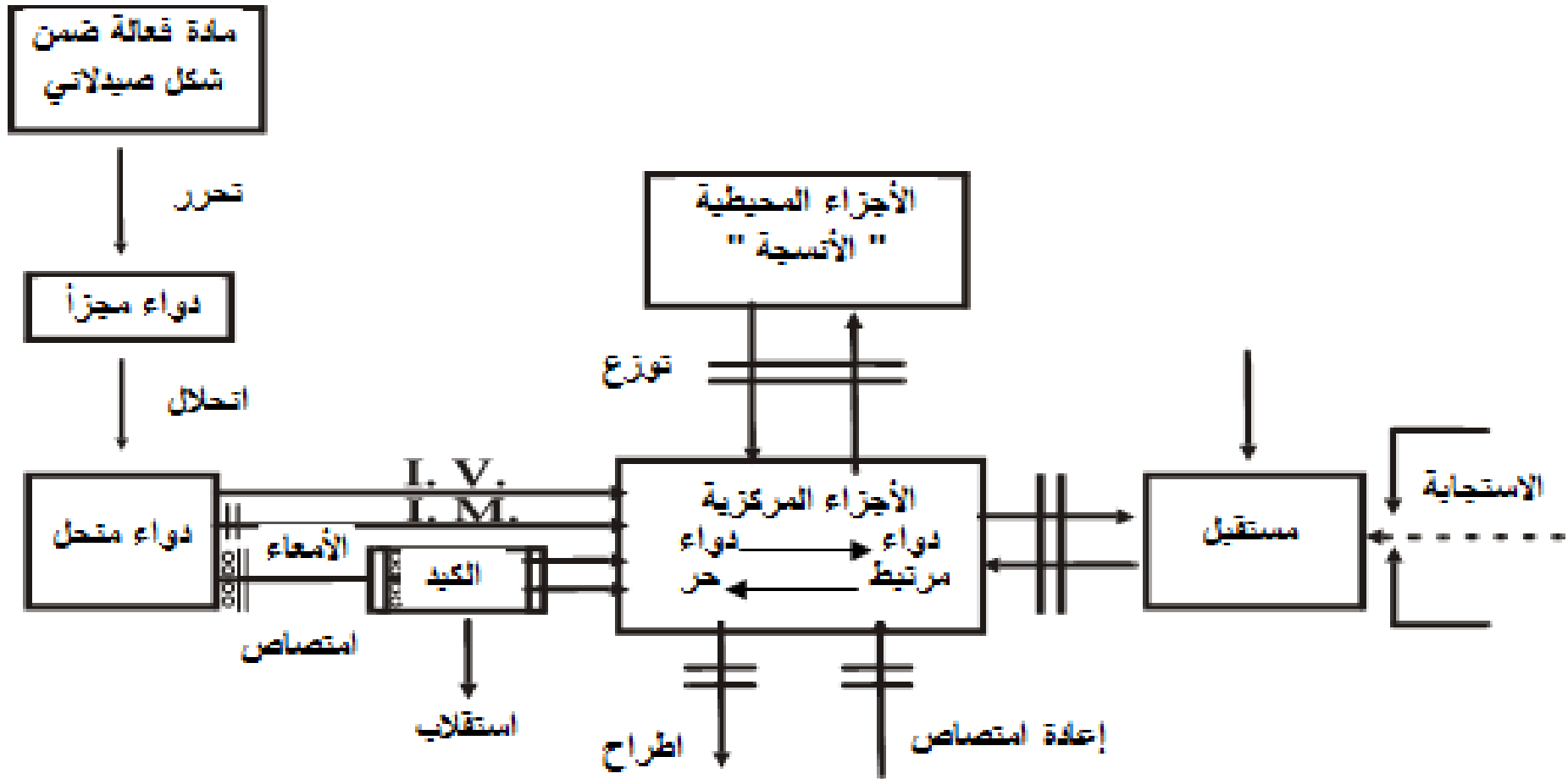
▶ وبمجرد إعطاء الدواء وبدء امتصاصه فإنه لا يبقى في مكان واحد في الجسم ولكنه يوزع عبر الجسم إلى أن يطرح منه بشكل نهائي.

▶ فمثلاً بعد إعطاء الدواء بطريق الفم ودخوله إلى القناة الهضمية فإن جزءاً من الدواء يمتص إلى جهاز الدوران ويتوزع منه إلى سوائل الجسم المختلفة الأخرى وكذلك إلى الأنسجة والأعضاء.

▶ ويمكن أن يعود الدواء من هذه المواضع إلى جهاز الدوران ثانية حيث يتم طرحه كما هو بواسطة الكلية، أو يستقلب بواسطة الكبد أو مواضع خلوية أخرى ويتم طرحه بشكل مستقلبات.



وكما يشاهد في الشكل 2 فإن الدواء المعطى بالحقن الوريدي يدخل مباشرة إلى جهاز الدوران متجنباً بذلك عملية الامتصاص التي تتطلبها طرق الإعطاء الأخرى للحصول على تأثيرات جهازية.



الشكل 2: مخطط توضيحي لمختلف مراحل وضع الدواء تحت تصرف العضوية.

ويمكن اعتبار المواقع العديدة التي يصل إليها الدواء أنها خانات compartments منفصلة كل منها يحتوي جزءاً من الجرعة الدوائية المعطاة.

إن عملية انتقال الدواء من الدم إلى المواضع الأخرى من الجسم هي بشكل عام عملية سريعة وعكوسة وذلك لأن الدواء قد يعود مرة أخرى إلى الدوران، لذلك يكون الدواء بحالة توازن بين الدم والخانات الأخرى.

► ومع ذلك ففي حالة التوازن هذه قد يكون تركيز الدواء في الدم مختلفاً تماماً (أكثر أو أقل) عن تركيزه في الخانات الأخرى.

► وهذا يعود بشكل أساسي إلى الخواص الفيزيائية للدواء وما ينتج عنها من قابلية لمغادرة الدم وعبور الأغشية الحيوية.

▶ قد تترك بعض الأدوية الدوران بسرعة وبشكل تام، بينما تقوم أدوية أخرى بذلك ببطء شديد وصعوبة.

▶ ويرتبط عدد من الأدوية بروتينات الدوران وبخاصة الألبومينات (الأحينات) ويبقى جزء صغير فقط من الدواء المعطى في مواضع خارج جهاز الدوران في زمن معين.

▶ يرتبط انتقال الدواء من خانة إلى أخرى رياضياً بثابت سرعة نوعي يصف هذا الانتقال بالذات.

▶ وعموماً فإن سرعة انتقال الدواء من خانة إلى أخرى تتناسب طردياً مع تركيز الدواء في هذه الخانة، وكلما ازداد التركيز زادت كمية الدواء المنتقلة.

# العوامل المؤثرة في الفعالية الدوائية

▶ إن استخدام المواد الفعالة ضمن أشكال صيدلانية تعطى بجرعة واحدة أو عدة جرعات متكررة، يهدف إلى الحصول على تأثير دوائي لتسكين الألم، أو تخفيف القلق، ومعالجة اضطرابات نظم القلب.....الخ.

▶ وللحصول على التأثير الدوائي، لا بد من تواجد المادة الفعالة عند مستوى المستقلبات، وبتراكيز تسمح لها بإعطاء مستوى من التأثيرات الدنيا أو القصوى، أو أحياناً الحصول على مستوى عال جداً، يعد بمثابة سم للعضوية.

▶ إن انتقاء الشكل الصيدلاني وطريقة إعطائه، ومن ثم جرعاته، وانتقاء الفترات ما بين الجرعات، هو الهدف للحصول على تراكيز مصلية، وبالتالي للحصول على الفعل العلاجي.

▶ فاستجابة الحيوية إلى الدواء، ما هي إلا نتيجة تفاعل يحدث بين المادة الدوائية والمستقبلات، وهذه الاستجابة سببها تغير في العمليات البيولوجية

▶ ويتناسب حجم الاستجابة مع تركيز الدواء، وهذا بدوره يعتمد على:

- ✓ تركيز الجرعة الدوائية
- ✓ مدى امتصاص الدواء
- ✓ توزيعه إلى مواضع عمله
- ✓ مدى إطرأحه من الجسم

▶ **الثاليدومايد Thalidomide**: انتشر استخدام عقار التاليدوميد في عام 1957م، في ألمانيا وكندا واليابان وغيرها من الدول.

▶ أما في الولايات المتحدة الأمريكية فقد منعت إدارة الغذاء والدواء استخدام هذا الدواء فلم يتم ترويجه في أسواقها.

▶ وصفه الأطباء كمهدئ للحوامل ومضاد غثيان مع دعاية بأنه الآمن للحوامل

▶ ولكن الشركة المنتجة كانت مخطئة فقد ولد جيل من الأطفال بلا أقدام أو أيدي



▶ في عام 1960 م، هال الأطباء الأعداد المتزايدة من الأطفال المولودين بتشوهات خلقية، وثبت للباحثين مسؤولية التاليدومييد عن هذه التشوهات.

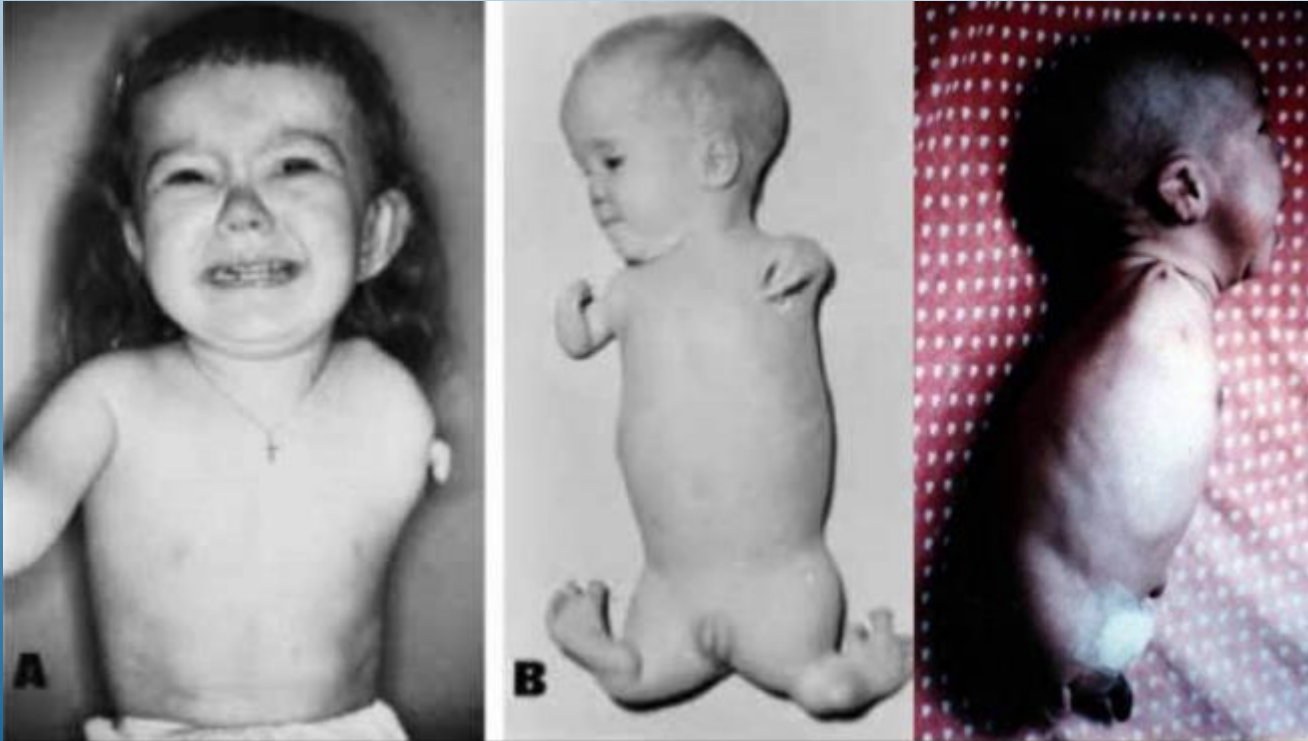
▶ وأيقن العلماء من حتمية ظهور هذه التشوهات حتى لو تعاطت السيدة الحامل هذا العقار لمرة واحدة في شهور الحمل الأولى

▶ فتم حظر استخدام هذا العقار عام 1962 م.

سبب تشوهات خلقية للأطفال المولودين في خمسينيات  
ومطلع ستينيات القرن العشرين الميلادي.

وفي كثير من الحالات الوخيمة تم ولادة أطفال بدون أيدي أو  
أرجل.

كما كانت هناك ولادات أخرى بأيدي أو أرجل شبيهة بالزعانف  
وهي حالة تعرف باسم فقمية الأطراف.





▶ واشتملت التشوهات الأخرى على فقد الأذنين أو تشوهها أو شذوذ في تكون الحبل الشوكي أو القلب أو بعض الأعضاء الأخرى.

وقد بلغ عدد الأطفال المولودين بتشوهات بسبب استخدام التاليدوميد نحو 12,000 طفل في 46 دولة حول العالم.



- ▶ يمنع التاليدوميدي نمو الأوعية الدموية الجديدة بجسم الإنسان مما يسبب التشوهات الخلقية.
- ▶ فالأوعية الدموية الجديدة مهمة لنمو أطراف الأجنة.
- ▶ ويعتقد العلماء أن التاليدوميدي قد يكون مناسباً لعلاج الأورام السرطانية التي تحتاج دائماً لنمو أوعية دموية جديدة.

▶ ويلغي التاليدوميد فاعلية عامل الورم النخري ألفا tumor necrosis factor-alfa وهو بروتين يسبب الالتهابات والحمى ونقص الوزن وحالات مرضية أخرى.

▶ وتزيد كثير من الأمراض مثل الجذام والدرن والذئبة Lupus erythema والأيدز (متلازمة عوز المناعة المكتسب) مستوى عامل الورم النخري ألفا في جسم الإنسان.

▶ وأثبت الباحثون نجاح التاليدوميد في علاج كافة هذه الأمراض.

▶ وفي عام 1998 م، وافقت إدارة الغذاء والدواء بالولايات المتحدة FDA على استخدام التاليدوميد في علاج الجذام.

▶ واستحدثت الإدارة نظام توزيع خاص بضمن عدم وصول هذا العقار للنساء الحوامل.



وبمقتضى هذا النظام فإن:

- ❖ على الأطباء إحاطة مرضاهم بمخاطر هذا العقار،
- ❖ ويقدم الصيدلانيون وصفاً مفصلاً لتركيب الدواء.
- ❖ ويوقع المريض على صيغة تثبت إدراكه لمخاطر العقار،
- ❖ ويلتزم بعدم مشاركة أحد غيره لهذا العقار.
- ❖ ويقدم النساء اللواتي في سن الإنجاب ما يثبت استخدامهن لوسائل تنظيم النسل،
- ❖ كما يخضعن لاختبارات التأكد من وجود الحمل طيلة فترة استخدامهن للعقار.



❖ ويأمل الأطباء بتطبيق هذا النظام توفير العقار بأمان لمن يحتاجه.

